

F1

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-282324

(43)Date of publication of application : 07.10.1992

(51)Int.Cl.

A61K 45/00  
A61K 31/215  
A61K 31/22  
A61K 31/365  
A61K 31/40  
A61K 31/415  
A61K 31/425  
A61K 31/66  
A61K 45/00  
//(A61K 31/22  
A61K 31:40 )  
(A61K 31/365  
A61K 31:40 )  
(A61K 31/66  
A61K 31:40 )

(21)Application number : 03-270853

(71)Applicant : E R SQUIBB &amp; SONS INC

(22)Date of filing : 18.10.1991

(72)Inventor : PAN HENRY Y  
BERGMAN MICHAEL

(30)Priority

Priority number : 90 599959 Priority date : 19.10.1990 Priority country : US

## (54) PREVENTIVE FOR DIABETES AND ITS COMPLICATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a medicine composition capable of preventing mammalian diabetes and preventing or reducing danger of complication followed by ordinary diabetes.

CONSTITUTION: This medicine composition comprises a cholesterol-lowering medicine such as HMG CoA reductase inhibitor alone or in combination with an angiotensin-converting enzyme (ACE) such as captopril, zofenopril, ceronapril, fosinopril, enalapril, or lisinopril.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J.P.)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-282324

(43) 公開日 平成4年(1992)10月7日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/00	A D P	8415-4C		
31/215		8413-4C		
31/22		8413-4C		
31/365	A D N	7475-4C		
31/40	A E Q	7475-4C		

審査請求 未請求 請求項の数30(全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-270853	(71) 出願人	591008971 イー・アール・スクイブ・アンド・サンズ・インコーポレイテッド E. R. SQUIBB & SONS, INCORPORATED アメリカ合衆国08543-4000ニュージャージー州プリンストン、ローレンスビループリンストンロード (番地の表示なし)
(22) 出願日	平成3年(1991)10月18日	(72) 発明者	ヘンリー・ワイ・バン アメリカ合衆国ニュージャージー州プリンストン・ジャンクシオン、ハンテイングトン・ドライブ7番
(31) 優先権主張番号	5 9 9 9 5 9	(74) 代理人	弁理士 青山 蓑 (外1名)
(32) 優先日	1990年10月19日		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 糖尿病およびその合併症予防剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明は哺乳動物の糖尿病の予防および通常糖尿病に伴う合併症の危木を予防あるいは減少するための医薬組成物を提供するものである。

【構成】 本発明はHMG CoAレダクターゼ抑制剤などのコレステロール低下剤を単独またはカプトプリル、ソフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラナプリルまたはリシノプリルなどのアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 抑制剤と組み合わせてなる医薬組成物である。

7/21/92 242に同じ。

実証実験の結果記載した通り。

請求項1はその通り。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 コレステロール低下剤からなる、哺乳動物の糖尿病の予防および糖尿病合併症の危機の予防もしくは減少用医薬組成物。

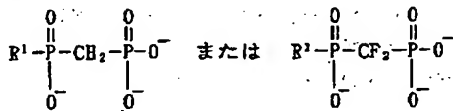
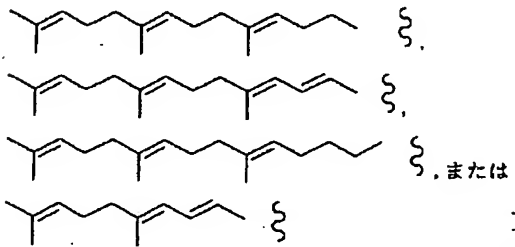
【請求項2】 コレステロール低下剤が3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル補酵素A(HMG CoA)レダクターゼ抑制剤である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】 HMG CoAレダクターゼ抑制剤がメバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンまたはベロスタチンである請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】 HMG CoAレダクターゼ抑制剤がメバロノラク톤のピラゾール類縁体、メバロノラク톤のインデン類縁体、3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、6-[2-(置換-ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オン、メバロノラク톤のイミダゾール類縁体、メバロノラク톤の複素環式類縁体、メバロノラク톤のナフチル類縁体、オクタヒドロ-ナフタレン、フルインドスタチン、ロバスタチンのケト類縁体、または2,3-ジ置換ピロール、フランもしくはチオフェンである請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項5】 コレステロール低下剤が、

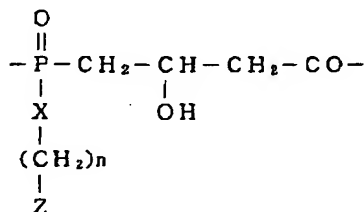
【化1】

【式中、R<sup>1</sup>は

で示されるスクアレニンセターゼ抑制剤である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】 HMG CoAレダクターゼ抑制剤が、

【化2】

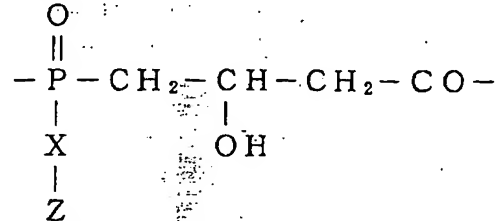


2

【式中、Xは-O-または-NH-、nは1または2およびZは疎水性基である】で示される部分構造を有する請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項7】 HMG CoAレダクターゼ抑制剤が、

【化3】



【式中、Xは-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C≡C-, -CH<sub>2</sub>O- (ここでOはZに結合している) およびZは疎水性基である】で示される部分構造を有する請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項8】 HMG CoAレダクターゼ抑制剤が(S)-4-[ [ [1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル] エチニル] ヒドロキシホスフィニル] -3-ヒドロキシブタン酸またはそのジナトリウム塩(SQ3360)またはそのジリチウム塩である請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】 コレステロール低下剤がジェムフィブロジル、フェノフィブレート、クロフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレートまたはクリノフィブレートなどのフィブリン酸誘導体である請求項1に記載の医薬組成物。

30 【請求項10】 コレステロール低下剤がプロブコール、ジェムフィブロジル、クロフィブレート、デキストロチロキシンまたはそのナトリウム塩、コレステロールまたはその塩酸塩、コレステラミン、ニコチン酸、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸またはアスピリンである請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】 コレステロール低下剤がプラバスタチンである請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項12】 コレステロール低下剤およびアンギオテンシン変換酵素抑制剤を組み合わせる、糖尿病の予防および糖尿病合併症の危機の予防もしくは減少用医薬組成物。

【請求項13】 アンギオテンシン変換酵素抑制剤がカプトプリル、ソフェノプリル、エナラプリル、セラナプリル、フォシノプリル、リシノプリルまたはフェンチアプリルである請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】 アンギオテンシン変換酵素抑制剤が、ホスホネート置換アミノ酸もしくはイミノ酸またはそれらの塩、プロリン誘導体、置換プロリン誘導体、置換プロリンのメルカプトアシル誘導体、カルボキシアシル 50 ジペプチド誘導体、ホスフィニルアルカノイルプロリン

3

誘導体、またはホスホンアミデート誘導体である請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】 コレステロール低下剤とHMG CoAレダクターゼ抑制剤の重量比が約0.001:1~1000:1である請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項16】 コレステロール低下剤が、プラバスタチン、ロバスタチンまたはペロスタチンである請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項17】 コレステロール低下剤がプラバスタチンであり、アンギオテンシン変換酵素抑制剤がカプトプリル、フォシノプリルまたはセラナプリルである請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項18】 アンギオテンシン変換酵素抑制剤およびコレステロール低下剤を組み合わせる、糖尿病に起因するアテローム性動脈硬化症の予防用医薬組成物。

【請求項19】 コレステロール低下剤がHMG CoAレダクターゼ抑制剤である請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】 アンギオテンシン変換酵素抑制剤がカプトプリル、セラナプリル、ソフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリルまたはリシノプリルである請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項21】 コレステロール低下剤がプラバスタチン、ロバスタチンまたはペロスタチンであり、アンギオテンシン変換酵素抑制剤がカプトプリル、フォシノプリル、リシノプリルまたはエナラプリルである請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項22】 アンギオテンシン変換酵素抑制剤およびコレステロール低下剤を組み合わせる、糖尿病に起因するネフロパシーの予防用医薬組成物。

【請求項23】 コレステロール低下剤がHMG CoAレダクターゼ抑制剤である請求項22記載の医薬組成物。

【請求項24】 コレステロール低下剤がプラバスタチン、ロバスタチンまたはペロスタチンであり、アンギオテンシン変換酵素抑制剤がカプトプリル、フォシノプリル、リシノプリルまたはエナラプリルである請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項25】 アンギオテンシン変換酵素抑制剤およびコレステロール低下剤を組み合わせる、糖尿病に起因する末梢動脈疾患の予防用医薬組成物。

【請求項26】 コレステロール低下剤がHMG CoAレダクターゼ抑制剤である請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】 コレステロール低下剤がプラバスタチン、ロバスタチンまたはペロスタチンであり、アンギオテンシン変換酵素抑制剤がカプトプリル、フォシノプリル、リシノプリルまたはエナラプリルである請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項28】 アンギオテンシン変換酵素抑制剤およ

4

びコレステロール低下剤を組み合わせる、糖尿病に起因する網膜症の予防用医薬組成物。

【請求項29】 コレステロール低下剤がHMG CoAレダクターゼ抑制剤である請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項30】 コレステロール低下剤がプラバスタチン、ロバスタチンまたはペロスタチンであり、アンギオテンシン変換酵素抑制剤がカプトプリル、エナラプリル、フォシノプリルまたはリシノプリル請求項28に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はHMG CoAレダクターゼ抑制剤などのコレステロール低下剤をそれぞれ単独あるいはカプトプリル、ソフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラナプリルまたはリシノプリルなどのアンギオテンシン変換酵素(ACE)抑制剤と組み合わせる哺乳動物の糖尿病および糖尿病合併症予防用医薬組成物に関する。

【0002】

【発明の構成と効果】 本発明は哺乳動物の糖尿病の予防および通常糖尿病に伴う合併症の危機を予防あるいは減少するための医薬組成物を提供するものであり、該医薬組成物は医薬的有効量のコレステロール低下剤をそれぞれ単独あるいはアンギオテンシン変換酵素抑制剤と組み合わせる含有し、糖尿病患者に経口あるいは非経口にて全身投与されるものである。「通常糖尿病に伴う合併症」としては、アテローム性動脈硬化症(心筋梗塞や大脳虚血を誘発する)、末梢動脈疾患、ネフロパシー、網膜症および神経障害が挙げられる。本明細書において、「糖尿病」あるいは「発育期発症糖尿病」とはI型およびII型糖尿病を意味する。低比重リポタンパク(LDL-C)がネフロパシーの誘因であることが理論的に証明されている。本発明に従って糖尿病にコレステロール低下剤を用いるとLDL-Cが減少し、それゆえ患者におけるネフロパシーの発生が少なくなる。

【0003】 本発明に従って治療される患者が正常血圧である好ましい具体例において、ACE抑制剤は、血流力学的効果を引き起こすのに必要な用量以下、すなわち血圧降下を引き起こすのに必要な用量以下で投与されるのが好ましい。高血圧患者の治療の場合には、次いでACE抑制剤を通常高血圧の治療に用いる用量で投与する。本発明で用いるコレステロール低下剤またはコレステロール生合成抑制剤としては、HMG CoAレダクターゼ抑制剤、スクアレンシンセターゼ抑制剤、フィブリン酸誘導体、胆汁酸金属封鎖剤、プロブコール、ナイアシン、ナイアシン誘導体およびその他同種のものが含まれる。

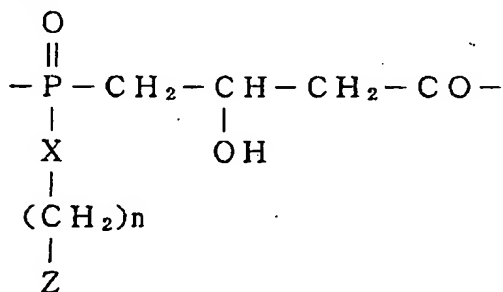
【0004】 本発明での使用に好適なHMG CoAレダクターゼ抑制剤としては、これらに限定されるものでは

5

ないが、たとえばU.S.特許第3983140号に開示のメバスタチンおよび関連化合物、U.S.特許第4231938号に開示のロバスタチン(メビノリン)および関連化合物、U.S.特許第4346227号に開示のプラバスタチンおよび関連化合物、U.S.特許第4448784および4450171号に開示のペロスタチン(シンビノリン)および関連化合物が挙げられ、ロバスタチン、プラバスタチンまたはペロスタチンが好ましい。本発明で使用する他のHMG CoAレダクターゼ抑制剤としては、これらに限定されるものではないが、たとえばフルインドスタチン(fluidostatin)[サンド(Sandoz)XU-62-320]、U.S.特許第4613610号に開示のメバロノラクトン(mevalonolactone)誘導体のピラゾール類縁体、PCT出願WO86/03488に開示のメバロノラクトン誘導体のインデン類縁体、U.S.特許第4647576号に開示の6-[2-(置換-ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オンおよびその誘導体、サール(Searle)のSC-45355(3-置換ペンタンジ酸誘導体)ジクロロアセテート、PCT出願WO86/07054に開示のメバロノラクトンのイミダゾール類縁体、フランス特許第2596393号に開示の3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、ヨーロッパ特許出願第0221025号に開示の2,3-ジ置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体、U.S.特許第4686237号に開示のメバロノラクトンのナフチル類縁体、U.S.特許第4499289号に開示のオクタヒドロナフタレン類、ヨーロッパ特許出願第0142146A2号に開示のメビノリン(ロバスタチン)のケト類縁体、並びに他の公知の酵素HMG CoAレダクターゼ抑制剤が含まれる。

[0005] さらに、本発明での使用に適するHMG CoAリダクターゼ抑制に有用な化合物が、英国特許第2205837号に記載されており、その化合物の一部分は式：

[化4]



[式中、Xは-O-または-NH-、nは1または2、およびZは疎水基である]で示される。このような化合物の例を以下に列挙する。

[0006] (S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メトキシ]

シ]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステルまたはそのモノリチウム塩

(S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メトキシ]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(3S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メトキシ]メチルホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸モノリチウム塩

(S)-4-[[[2,4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸モノリチウム塩

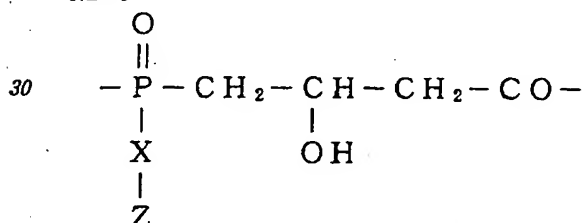
(3S)-4-[[[2,4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(3S)-4-[[[2,4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]メチルホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのメチルエステル

(S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メチル]アミノ]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸モノリチウム塩

[0007] 本発明での使用に適するHMG CoAリダクターゼ抑制剤のもうひとつの種類が、英国特許第2205838号に記載されており、その化合物の一部分は式：

[化5]



[式中、Xは-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C≡C-または-CH<sub>2</sub>O-(ここでOはZに結合している)、Zは疎水基である]で示される。このような化合物の例を以下に列挙する。

[0008] (S)-4-[(E)-2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩

(S)-4-[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステルまたはそのモノあるいはジアルカリ金属塩

(S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのメチ

ルエステル

(5Z)-4-[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

【0009】(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル 10

(S)-4-[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(5Z)-4-[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

【0010】(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ブタン酸ジリチウム塩 30

(S)-4-(ヒドロキシメトキシホスフィニル)-3-[[[1,1'-ジメチルエチル]ジフェニルシリル]オキシ]ブタン酸メチルエステルまたはそのジシクロヘキシルアミン(1:1)塩

(S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩

(S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル 40

【0011】(E)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

4-[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホ

スフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(E)-4-[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[[2,4-ジメチル-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[[2,4-ジメチル-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

【0012】(S)-4-[[2-[3,5-ジメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[4'-フルオロ-3,5-ジメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル 20

(S)-4-[[2-[[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩 30

【0013】(E)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(E)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-

(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

[0014] (S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[[4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[[4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

[0015] (S)-4-[[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

[0016] (S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[[2-(シクロヘキシルメチル)-4,6-ジメチルフェニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩または

メチルエステル

4-[[2-[2-(シクロヘキシルメチル)-4,6-ジメチルフェニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[2-(シクロヘキシルメチル)-4,6-ジメチルフェニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

10 4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]オキシ]メチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

[0017] 4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ナフタレニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(E)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ナフタレニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ナフタレニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

30 4-[[3-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]プロピル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

[0018] 4-[[3-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]プロピル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

[1S-[1 $\alpha$ (R\*), 2 $\alpha$ , 4 $\alpha$  $\beta$ , 8 $\beta$ , 8 $\alpha$ ]]-4-[[2-[8-(2,2-ジメチル-1-オキソプロトキシ)デカヒドロ-2-メチル-1-ナフタレニル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

[1S-[1 $\alpha$ (R\*), 2 $\alpha$ , 4 $\alpha$  $\beta$ , 8 $\beta$ , 8 $\alpha$ ]]-4-[[2-[8-(2,2-ジメチル-1-オキソプロトキシ)デカヒドロ-2-メチル-1-ナフタレニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[[3'-(4-フルオロフェニル)スピロ]シクロペンタン-1,1-[1H]インデン]2-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

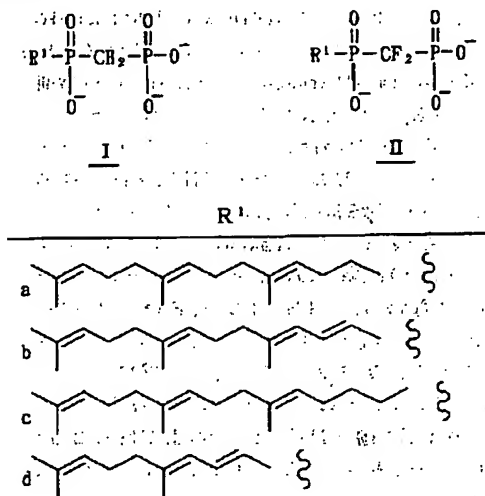


11

(S)-4-[[[3'-(4-フルオロフェニル)スピロ]シクロペンタン-1,1-[1H]インデン]2-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

【0019】本発明での使用に好適なスクアレンシンセターゼ抑制剤としては、ピラーらの記載(「J. Med. Chem.」1988年, Vol. 31, No. 10, 1869~1871頁)における下記式:

【化6】



で示されるイソプレノイド(ホスフィニルメチル)ホスホネート、およびそのトリアシド、トリエステル、トリカリウムおよびトリナトリウム塩、米国特許第4871721号、同第4924024号およびピラーらの「J. Med. Chem.」1988年, Vol. 31, No. 10, 1869~1871頁に記載のその他のスクアレンシンセターゼ抑制剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0020】さらに、その他の本発明での使用に好適なスクアレンシンセターゼ抑制剤としては、P. オーチズ・デ・モンテラノらの「J. Med. Chem.」(1977年, 20, 243~249頁)に記載のテルペノイドピロホスフェート、コレイおよびボランテの「J. Am. Chem. Soc.」(1976年, 98, 1291~1293頁)に記載のファルネシルジホスフェート類縁体Aおよびプレスクアレンピロホスフェート(PSQ-PP)類縁体、R. W. マックラードらの「J. A. C. S.」(1987年, 109, 5544頁)に記載のホスフィニルホスホネート、およびT. L. キャプソンの「PhD論文」(1987年6月, Dept. Med. Chem., ユタ大学, 摘要, 目次, 16頁, 17頁, 40~43頁, 48~51頁, 要約)に記載のシクロプロパンが挙げられる。

【0021】ロバスタチン、プラバスタチンまたはベロスタチン、またはピラーら(前述)の記載中のスクアレンシンセターゼ抑制剤、またはそれらの組合せが好まし

12

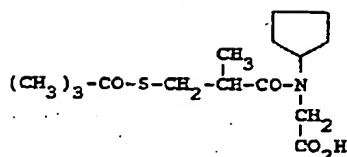
く、HMG CoAレダクターゼ抑制剤:スクアレンシンセターゼ抑制剤の重量比は約0.05:1から100:1が好ましい。

【0022】薬剤、あるいはHMG CoAレダクターゼまたはスクアレンシンセターゼの生成を抑制する以外の機能による他の血清コレステロール低下剤としては、プロブコール、ジェムフィプロジルおよびその米国特許第3674836号に記載の関連化合物などの抗高リポタンパク症剤(プロブコールおよびジェムフィプロジルが好ましい)、コレステラミン、コレステポールおよびD EAE-セファデックス(Secholex<sup>®</sup>, Polidexide<sup>®</sup>)クロフィブレート、リボスタビル(ローン-ポーレンク社製)、エーザイ(株)製E-5050(N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル(HOE-402)テトラヒドロリプスタチン(THL)、イステグマスタニル-ホスホリルコリン(SPC、ロシュ社製)、アミノシクロデキストリン(田辺製薬(株)製)、味の素(株)製AJ-814(アズレン誘導体)、メリナミド(住友)、サンド58-035、アメリカンシアナミドCL-277082およびCL-283546(ジ置換尿素誘導体)、ニコチン酸、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、米国特許第4759923号に記載のポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体、米国特許第4027009号に記載の第四アミンポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロリド)およびヨネン、およびHMG CoAレダクターゼまたはスクアレンシンセターゼの抑制以外の機能によるその他公知の血清コレステロール低下剤が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0023】HMG CoAレダクターゼ抑制剤(好ましくはプラバスタチン)またはピラーら(前述)の記載中のイソプレノイド(ホスフィニルメチル)ホスホネートと、ジェムフィプロジルまたはフェノフィブレートの組合せが好ましい。本発明において使用しうるACE抑制剤としては、オンデッティ(Ondetti)らの米国特許第4,046,889号明細書に開示の置換プロリン誘導体などのメルカプト(-S-)残基を含有する抑制剤[カプトプリル、すなわち、1-[(2S)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリンが好ましい]、および米国特許第4,316,906号明細書に開示されているような置換プロリンのメルカプトアシル誘導体[ソフェノプリルが好ましい]などが挙げられる。他の使用可能なメルカプト含有ACE抑制剤としては、Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131(1983)に開示のレンチアプリル(フェンチアプリル、サンテン社)、およびビボプリル、すなわち、

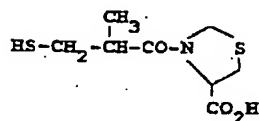
【化7】

13



およびYS980、すなわち

【化8】



が挙げられる。

【0024】他の使用可能なACE抑制剤の例としては、米国特許第4,374,829号明細書に開示の抑制剤(N-(1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル-L-プロリン、すなわちエナラプリルが好ましい);米国特許第4,452,790号明細書に開示のホスホネート置換アミノもしくはイミノ酸またはこれらの塩[(S)-1-[6-アミノ-2-[[ヒドロキシ-(4-フェニルブチル)ホスフィニル]オキシ]-1-オキソヘキシル]-L-プロリン(SQ29852またはセラナプリル)が好ましい];米国特許第4,168,267号明細書に開示のホスフィニルアルカノイルプロリン類[フォシノプリルが好ましい];米国特許第4,337,201号に開示のホスフィニルアルカノイル置換プロリン類および米国特許第4,432,971号に開示のホスホンアミデート類が挙げられる。

【0025】さらに本発明で使用する他のACE抑制剤の具体例として、ヨーロッパ特許第80822号および60668号各明細書に開示のビーチャム社の「BR L36378」;CA. 102:72588vおよびJap. J. Pharmacol. 40:373(1986)に開示のチュウガイ社の「MC-838」;英国特許第2103614号明細書に開示のチバガイギー社の「CGS14824」、すなわち、3-([1-エトキシカルボニル-3-フェニル-(1S)-プロピル]アミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1-(3S)-ベンズアゼピン-1-酢酸・HClおよび米国特許第4,473,575号明細書に開示の同社の「CGS16617」、すなわち、3(S)-[[[(1S)-5-アミノ-1-カルボキシベンチル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-1-エタン酸;Eur. Therap. Res. 39:671(1986),40:543(1986)に開示のセタブリル(アラセプリル、ダイニッポン社);ヨーロッパ特許第79-022号明細書およびCurr. Ther. Res. 40:74(1986)に開示のラミプリル(ヘキスト社);Arzneimittelforschung 35:1254(1985)に開示のRu44570(ヘキスト社);J. Ca

14

rdiovasc. Pharmacol. 9:39(1987)に開示のシラザプリル(ホフマン・ラ・ロッシュ社);FEBS Lett. 165:201(1984)に開示のRo31-2201(ホフマン・ラ・ロッシュ社);Curr. Therap. Res. 37:342(1985)およびヨーロッパ特許出願第12-401号明細書に開示のリシノプリル(メルク社);米国特許第4,385,051号明細書に開示のインドラプリル(デラプリル);Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131(1983)に開示のレンチアプリル(フェンチアプリル、サンテン社);J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643,655(1983)に開示のインドラプリル(シェリング社);Acta. Pharmacol. Toxicol. 59(増補5):173(1986)に開示のスビラプリル(シェリング社);Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519(1987)に開示のペリンドプリル(サービア社);米国特許第4,344,949号明細書に開示のキナプリル(ワーナー・ランバート社)およびPharmacologist 26:243,266(1984)に開示のC1925(ワーナー・ランバート社)、すなわち、[3S-[2-[R(\*),R(\*)]]3R(\*)]-2-[2-[[1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-3-イソキノリンカルボン酸・HCl;J. Med. Chem. 26:394(1983)に開示のWY-44221(ウィース社)が挙げられる。

【0026】これらのACE抑制剤の中で、プロリン誘導体または置換プロリン誘導体が好ましく、メルカプト基を含有するACE抑制剤が最も好ましい。本発明において、予防または治療を実施するには、本発明薬剤を哺乳動物(たとえばサル、イヌ、ネコ、ラット、ヒト等)に対し、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤または注射剤などの通常の全身投与剤形に製剤して投与することができる。またかかる剤形に、必要な担体物質、賦形剤、潤滑剤、緩衝剤、抗菌剤、増量剤(たとえばマンニトール)、酸化防止剤(たとえばアスコルビン酸または亜硫酸ナトリウム)等を含ませてよい。経口投与剤形が好ましいが、非経口投与剤形も全く満足な結果が得られる。

【0027】投与用量は、患者の年齢、体重および症状、並びに投与方法、投与剤形、生活規制および所定の治療結果に応じて注意深く調整すべきである。すなわち、経口投与の場合、酵素HMG CoAレダクターゼ抑制剤を、たとえばPhysician's Desk Referenceに示されるロバスタチンにあつては、約1~2000mg、好ましくは約4~2000mgの量で使用して満足な結果を得ることができる。スクアレンシターゼ抑制剤は、約10~2000mg、好ましくは約25~200mgの用量で使用されてよい。酵素HMG CoAレダクターゼ抑制剤とスクアレンシターゼ抑制剤は単独あるいは共に、同一の経口投与剤形で混合して投与するか、または別々の経口投与剤形にして同時に投与する。

【0028】好ましい経口投与剤形(たとえば錠剤またはカプセル剤)は、約10~500mgの、好ましくは約25~200mgのスクアレンシンセターゼ抑制剤を包含する。他の血清コレステロール低下剤をPhysician's Desk Referenceに示されるような普通の用量で用いる場合、約2~7500mg、好ましくは約2~4500mgでHMG CoAレダクターゼ抑制剤またはスクアレンシンセターゼ抑制剤とともに用いる。ACE抑制剤に関しては、経口投与の場合、満足な結果を得るには、約0.01~約100mg/kg、好ましくは約0.1~約5mg/kgの範囲内の量で使用すればよい。好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、約0.1~約500mg、好ましくは約2~約5mg、より好ましくは約1~約3mg量のACE抑制剤を含有する。

【0029】非経口投与の場合には、ACE抑制剤を約0.005~約10mg/kg、好ましくは約0.005~約0.3mg/kgの範囲内の量で使用する。コレステロール低下剤とACE抑制剤は同一あるいは異なった経口投与剤形で同時に用いる。本発明薬剤は、上述の剤形で1日1回用量または2~4回の分割用量にて投与することができる。患者への投与は低用量で開始し、徐々に用量を上げてゆく方法が推奨される。上記種類の有効成分の一方または両方を含有し、残りは通常の医薬製剤に用いられる生理学的に許容しうる担体または他の物質である。たとえば全重量約2~2000mgの各種大きさの錠剤を製造することができる。これらの錠剤には勿論、分割投与を行うため、刻み目を入れることができる。また同様に、ゼラチンカプセル剤も製剤することができる。

【0030】また液体製剤は、1~4杯の茶サジで所定の用量が得られるように、有効成分の一方または組合せを、医薬投与で許容される通常の液体ビヒクルに溶解または懸濁することにより、製造することができる。かかる投与剤形は、1日当り1~4回用量の生活規制で患者に投与することができる。他の改変法によれば、投与スケジュールをより細かく調節するため、有効成分を個々の投与単位にて、同時にまたは注意して調和した時間割で別々に投与してもよい。調節した投与スケジュールにより、血中濃度が増大し、かつ維持されるので、2つの有効成分の同時存在によって同じ結果が得られる。各有効成分は、上述と同様にして、別々の単位投与剤形で個

々に製剤することができる。コレステロール低下剤とACE抑制剤の組み合わせがより便利であり、特に経口投与用の錠剤またはカプセル剤においてより好ましい。

【0031】本発明薬剤を調製する場合、上述した量の有効成分を通常の医薬製剤の製造方法に従い、生理学的に許容しうるビヒクル、担体、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、フレーバー等と共に、個々の単位投与剤形で配合する。錠剤に添加しうる補助剤としては、たとえばトラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤；リン酸ジカルシウムまたはセルロースなどの賦形剤；コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸などの崩解剤；ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；スクロース、アスパルテーム(aspartame)、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味剤；オレンジ油、ペパーミント、冬緑油またはチェリー油などのフレーバーが挙げられる。単位投与剤形がカプセル剤の場合、それは上述の物質以外に脂肪油などの液体担体を含有していてもよい。コーティングとしてまたは単位剤形の物理形状を他の方法で改変するため、他の各種物質を含ませてもよい。たとえば、錠剤やカプセル剤をシエラック、シュガーまたは両方で被覆することができる。シロップのエリキシル剤は、有効成分、担体として水、アルコール等、可溶化剤としてグリセロール、甘味剤としてスクロース、保存剤としてメチルおよびプロピルパラベン、染料、およびチェリーまたはオレンジ油などのフレーバーを含有してもよい。

【0032】上述の有効成分の幾つかは、一般に公知の医薬的に許容しうる塩、たとえばアルカリ金属塩および他の通常の塩基性塩または酸付加塩等を形成する。かかる塩の形成に用いる塩基物質は、親化合物に実質上対応する公知のものである。このようにして調製した製剤は長期にわたって、すなわち、糖尿病に起因する合併症の可能性が残っていたり、あるいはその徴候が続く限り投与される。週2度、週1度、毎月ごとに一定量を付与しうる徐放性製剤などの使用も可能である。なお、最小限度の薬理効果を得るには、少なくとも1~2週間の投与期間が必要である。次に挙げる実施例は、本発明の好ましい具体例である。

#### 【0033】

##### 【実施例】実施例1

下記組成を持つ錠剤のプラバスタチン製剤を、以下の手順に従って製造する。

成分	重量部
プラバスタチン	7
ラクトース	67
微結晶セルロース	20
クロスカルメロース(Croscarmellose)・ナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1
酸化マグネシウム	3

上記ブラバスタチン、酸化マグネシウムおよび一部(30%)のラクトースをいっしょに、適当なミキサーを用いて2~10分間混合する。得られる混合物を、#12~#40メッシュサイズスクリーンに通す。微結晶セルロース、クロスカルメロース・ナトリウムおよび残りのラクトースを加え、2~10分間混合する。その後、ステアリン酸マグネシウムを加え、混合を1~3分間続ける。次いで、得られる均一混合物を打錠して、それぞれ\*

1-[(2S)-3-メルカプト-2-メチル プロピオニル]-L-プロリン(カプトブリル)	---	7 g
トウモロコシデンプン	---	50 g
ゼラチン	---	7.5 g
アビセル(Avicel)(微結晶セルロース)	---	25 g
ステアリン酸マグネシウム	---	2.5 g

カプトブリルおよびトウモロコシデンプンをゼラチンの水溶液と混合する。混合物を乾燥し、粉碎して微粉末とする。アビセル、次いでステアリン酸マグネシウムを粗砕しながら混和する。次にこれをタブレット成形機で打錠して、7mgの活性成分をそれぞれ含有する1000個の錠剤を形成する。糖尿病に起因する合併症を予防するために、ブラバスタチン錠剤とカプトブリル錠剤を本発明に従って組み合わせて用いる。さらにブラバスタチン錠剤およびカプトブリル錠剤を粉末にしてひとつのカプセルに入れて用いてもよい。

#### 【0035】実施例2

通常の製剤技術を用いて、ブラバスタチン錠剤を製造する。この錠剤は、ブラバスタチン20mg、およびロバスタチン錠剤に用いる1990PDRに記載の不活性成分、すなわちセルロース、着色剤、ラクトース、ステアリン酸マグネシウムおよびスターチ、および保存剤としてブチル化ヒドロキシアニソールを含有する。本発明に従って、ブラバスタチン錠剤をそれぞれ単独あるいは1990PDRに記載の不活性成分とエナラプリル7mgを含有するエナラプリル錠剤と組み合わせて、同一もしくは異なった投与剤型で、糖尿病に起因する合併症の予防に用いる。

#### 【0036】実施例3

本発明に従って、クロフィブレート500mgを含有する錠剤をそれぞれ単独あるいは1990PDRに記載の不活性成分とエナラプリル5mgを含有するエナラプリル錠剤と組み合わせて、同一もしくは異なった投与剤型で、糖尿病に起因する合併症の予防に用いる。

#### 【0037】実施例4~6

上記実施例1~3に記載の手順に従って、シプロフィブレート、ベザフィブレート、クリノフィブレートをそれぞれ単独あるいはカプトブリル、セラナプリルまたはフォシノプリルと組み合わせて、糖尿病に起因する合併症の予防に用いる。

#### 【0038】実施例7

通常の操作を用いて、250mgのフェノフィブレート

\*5mgまたは10mgのブラバスタチンを含有する錠剤を得る。この錠剤は単独で糖尿病に起因する合併症の治療に使用することができる。

【0034】経口投与に適したカプトブリルおよびブラバスタチン製剤を、以下に示す。下記成分から、7mgのカプトブリルをそれぞれ含有する1000個の錠剤を、以下の手順で製造する。

を含有するフェノフィブレート錠剤を製造する。この錠剤は、添加成分、すなわち、コーンスターチ、エチルセルロース、グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化鉄、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、ポリソルベート(polysorbate)80、タルクおよび二酸化チタンを含有する。フェノフィブレート錠剤を単独あるいはリシノプリル5mgを含有する錠剤と組み合わせて、糖尿病に起因する合併症の予防に用いる。

#### 【0039】実施例8

下記組成を持つ錠剤を以下の手順に従って製造する。

成分	重量(mg)
SQ33600	--- 100
アビセル	--- 112.5
ラクトース	--- 113
コーンスターチ	--- 17.5
ステアリン酸	--- 7
	350

十分なバルク量のSQ33600、アビセルおよびステアリン酸の1部をスラッグする。スラッグをひき碎き、#2スクリーンに通し、次いでラクトース、コーンスターチおよび残りのステアリン酸を混合する。混合物をタブレット成型機で、350mgのカプセル形状の錠剤に打錠する。錠剤に半分刻み目を入れる。かかるSQ33600錠剤をそれぞれ単独あるいはカプトブリル5mg錠剤とともに本発明に従って投与することにより、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。

#### 【0040】実施例9および10

通常の製剤技術を用いて、ロバスタチン錠剤を製造する。この錠剤は、ロバスタチン20mg、および1990PDRに記載の不活性成分、すなわちセルロース、着色剤、ラクトース、ステアリン酸マグネシウムおよびスターチ、および保存剤としてブチル化ヒドロキシアニソールを含有する。本発明に従って、ロバスタチン錠剤をそれぞれ単独あるいはフェノフィブレート錠剤(実施例7に

記載)と組み合わせて、分離もしくは混合した投与剤形で、糖尿病に起因する合併症の予防に用いる。

\*下記組成を持つ錠剤を実施例1の手順に従って製造する。

【0041】実施例11~12

\*

成分	重量(mg)
(E, E, E)-[ジフルオロ[ヒドロキシ(4, 8, 12-トリメチル-1, 3, 7, 11-トリデカテトラエニル)ホスフィニル]メチル]ホスホン酸トリカリウム塩(前述のピラーらの記載に準じて調製したスクアレニンセターゼ抑制剤)	--- 100
コーンスターチ	--- 50
ゼラチン	--- 7.5
アビセル(微結晶セルロース)	--- 25
ステアリン酸マグネシウム	--- 2.5
	185

上記製剤をそれ単独あるいはカプトプリル錠剤またはセラナプリル錠剤と組合せ、本発明に従って、別々の分離投与剤形でまたは混合して1つのカプセル剤で使用して、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。

【0042】実施例13

通常操作を用いて、250mgのプロブコールを含有するプロブコール錠剤を製造する。この錠剤は、1990PDRに記載の添加成分、すなわち、コーンスターチ、エチルセルロース、グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化鉄、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、ポリソルベート80、タルクおよび二酸化チタンを含有する。前述の実施例に記載のACE抑制剤製剤とプロブコール錠剤を本発明に従って組合せて用いることにより、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。さらに、上記製剤およびプロブコール錠剤を粉碎して粉末とし、これらを1つのカプセル剤に混合使用してもよい。

【0043】実施例14

通常製薬技術を用いて、300mgのジェムフィブジルを含有するカプセルを製造する。このカプセルは、1990PDRに記載のポリソルベート80NF、スターチNFおよびシリカゲルを含有する。かかるジェムフ

イブジルカプセルをそれ単独あるいはACE抑制剤錠剤と組み合わせて、粉碎して粉末とし、ジェムフィブジルとACE抑制剤を含む1つのカプセル剤として用いることにより、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。

【0044】実施例15

本発明に従って、上記実施例に記載のACE抑制剤錠剤を、コレステラミン4g含有樹脂中に1990PDRに記載のアラビアゴム、シュウ酸、色素、フレーバー、ポリソルベート80、アルギン酸プロピレングリコールおよびショ糖を添加したものと組み合わせて用いることにより、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。

【0045】実施例16

本発明に従って、上記実施例に記載のACE抑制剤錠剤を、ニコチン酸、コレステロール、デキストロチロキシンまたは他の血清コレステロール低下剤と組み合わせて用いることにより、糖尿病に起因する合併症を予防することができる。

【0046】本明細書に記載されているどのコレステロール低下剤もそれ単独、あるいは本明細書に記載されているどのACE抑制剤と組み合わせて用いてもよいことが理解されよう。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415		7475-4C		
31/425		7475-4C		
31/66		8314-4C		
45/00	A E D			
//(A 6 1 K 31/22				
31:40)				
(A 6 1 K 31/365				
31:40)				

(12)

特開平4-282324

(A 6 1 K 31/66  
31:40)

(72)発明者 マイケル・バーグマン  
アメリカ合衆国ニュージャージー州プリン  
ストン、ブルー・スプリング・ロード1010  
番